In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

LA FACULTÉ .Net

SEEK KNOWLEDGE

Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects copyrights-free medical documents for non-lucratif use.
Some articles are subject to the author's copyrights.
Our team does not own copyrights for some content we publish.
"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to contact all the authors.
If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com
All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.
Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.

ENSEIGNEMENT DU MODULE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE GENERALE

Responsable: Pr N.TERKI

Coordinateur: Pr N.CHAHER

ETIOPATHOGENIE DES CANCERS

N. CHAHER, N. TERKI

Plan

1. Introduction
2. Epidémiologie
3. Facteurs étiopathogéniques
4. Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer
5. Différents stades de la cancérogenèse
6. Les cibles moléculaires de la cancérogenèse
7. Rôle de l'épigénétique
8. Impact de l'étude des gènes
9. Conclusion

1. Introduction

Le cancer est un processus cellulaire: c'est l'apparition, à partir d'une cellule normale, de cellules de morphologie et de comportement anormaux.

Les mécanismes de développement des tumeurs sont complexes et restent encore mal compris.

Les études expérimentales ont pu prouver le rôle de certains facteurs (virus, substances chimiques, radiations ionisantes) dans la carcinogénèse.

En général, l’émergence d’un cancer nécessite le concours de plusieurs facteurs.

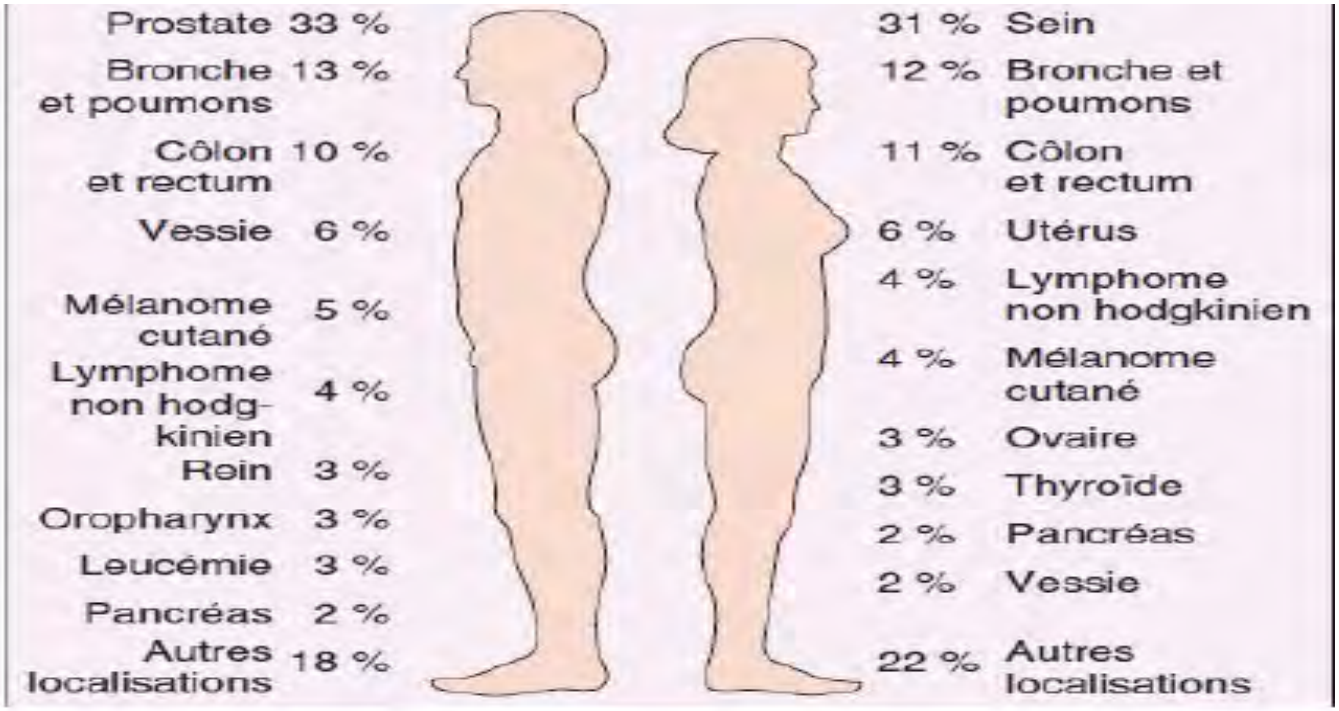
2. Epidémiologie

Le cancer représente la 2ème cause de décès après les maladie cardio-vasculaires

L'incidence augmente avec l'âge avec pic après 60 ans.

De nombreux facteurs de risque sont connus

L'incidence des cancers varient selon le sexe:



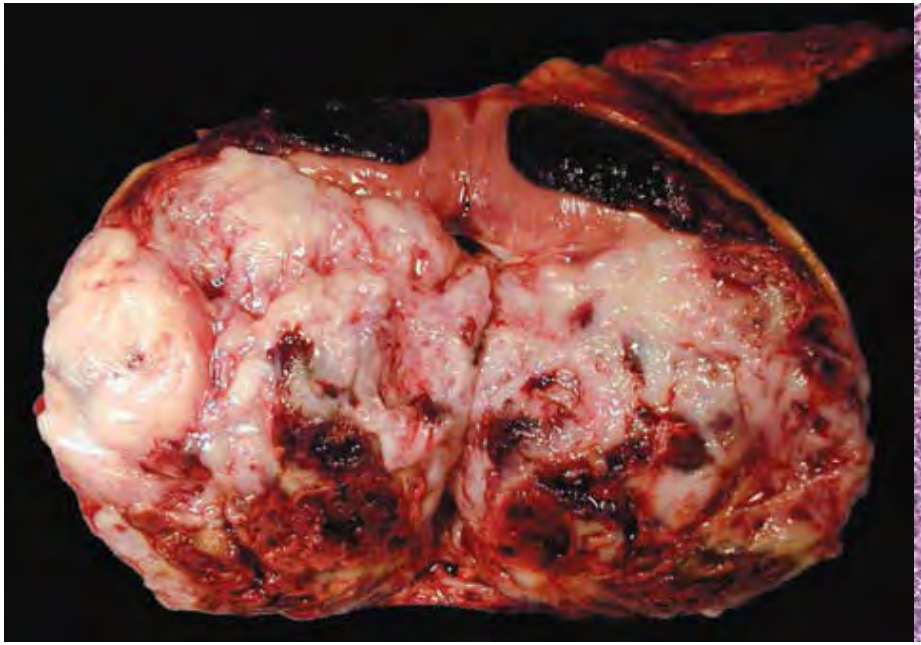
3. Facteurs etiopathogéniques

3.1. L'âge

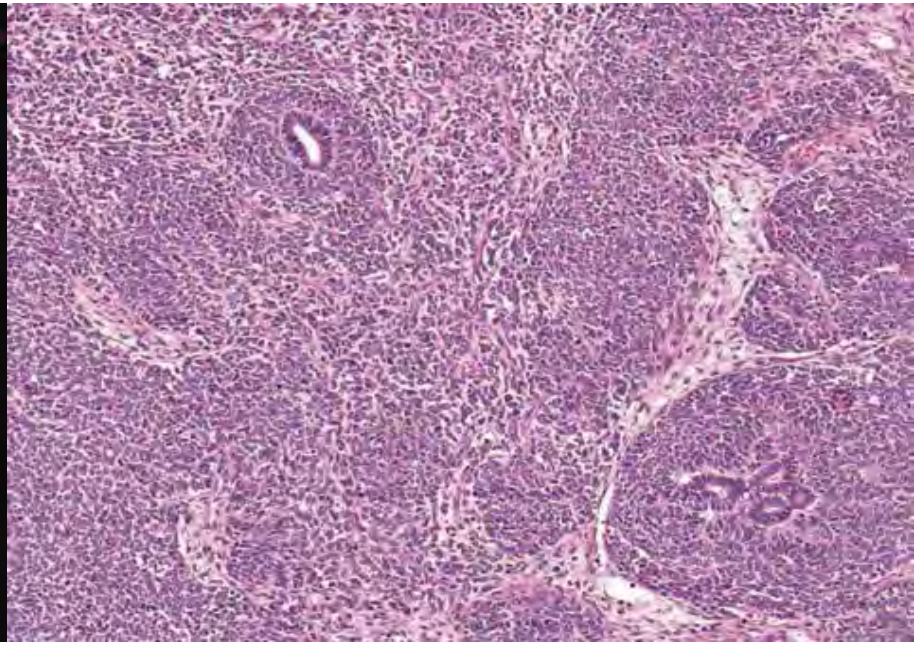
La fréquence globale du cancer **augmente avec l'âge**. L'âge influence **l'incidence des différents types de cancers.**

- Pic de fréquence dans l'enfance: cancers dérivant de cellules

du développement embryonnaire: (néphroblastome, neuroblastome, rétinoblastome...). En dehors des formes familiales, le mécanisme d'apparition de ces cancers: carcinogenèse transplacentaire ?



Nephroblastome: Grosse masse occupant tout le rein, d'aspect encéphaloide.



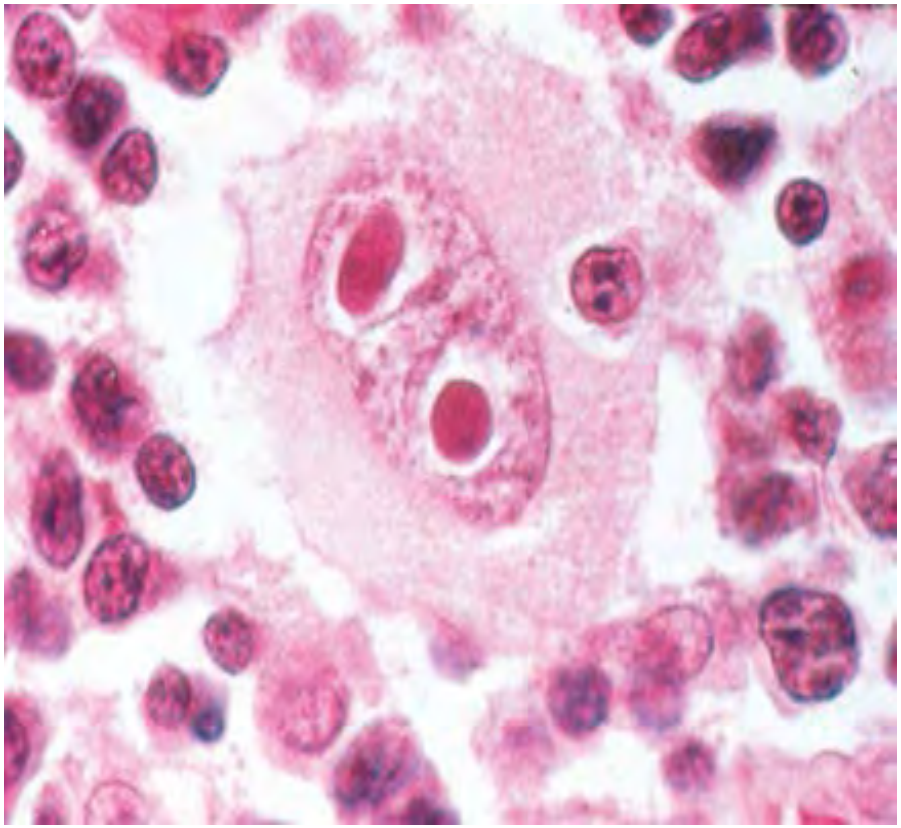
Nephroblastome: Prolifération maligne blastémateuse avec rare différenciation épithéliale.

3. Facteurs etiopathogéniques

3.1. L’'âge

- Cancers chez le jeune adulte: relativement rares (ostéosarcomes, maladie de Hodgkin, cancers testiculaires). Peuvent être en relation avec une stimulation hormonale ou un développement tissulaire intense ou une origine infectieuse.

Ostéosarcome



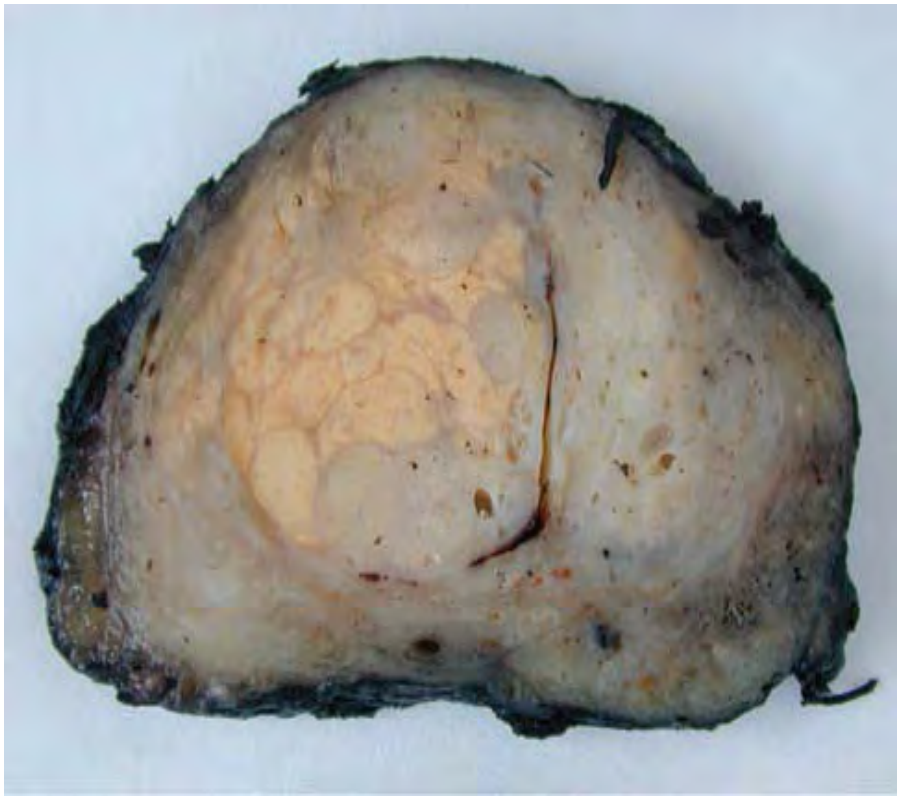
Maladie de Hodgkin

3. Facteurs etiopathogéniques

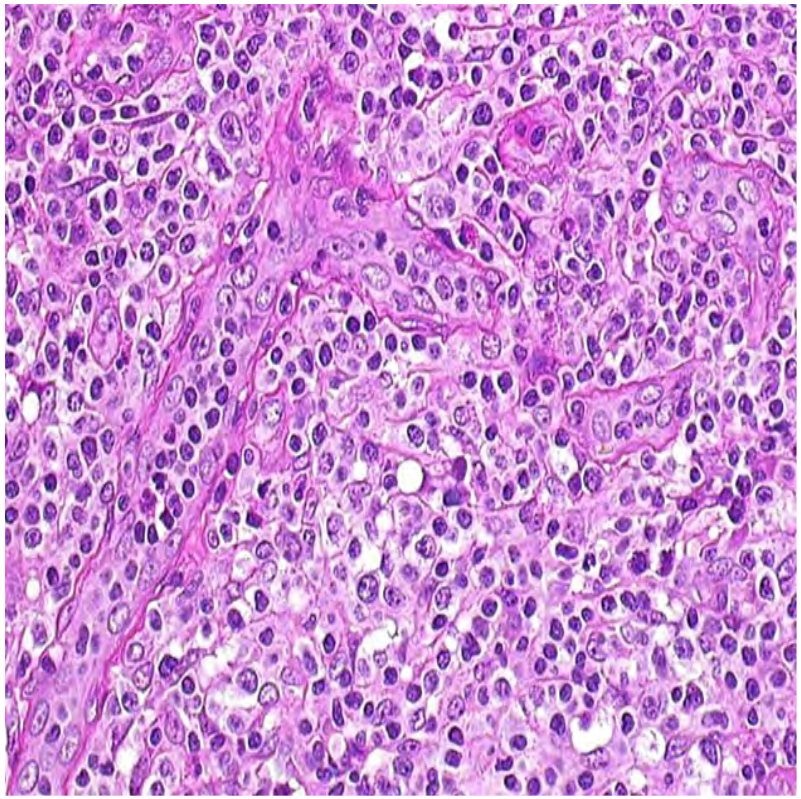
3.1. L’'âge

- Les cancers de l'adulte augmentent de fréquence avec l'âge: en raison du temps d'exposition plus prolongé aux agents carcinogènes.

La baisse d'efficacité des systèmes de réparation de l'ADN et du système immunitaire est incriminée (Cancer de la prostate, Lymphomes...).



Cancer de la prostate



LMNH à grandes cellules

3.2. Facteurs génétiques

3.2.1. Facteurs génétiques et type de cancer:

Les facteurs génétiques ont un rôle très variable selon le type de cancer :

- **Rôle mineur** dans certains cancers induits par des carcinogènes chimiques (ex: cancer de vessie, après exposition aux amines aromatiques)
- **Rôle prépondérant** dans certains **cancers familiaux,** transmis sur un mode dominant (ex: rétinoblastome, polypose colique familiale).
- **Rôle intermédiaire probable** dans de nombreux cancers, avec interaction complexe entre les facteurs d'environnement et les facteurs génétiques. (ex: cancers cutanés, après exposition aux UV, plus fréquents dans la race blanche et chez les roux).

3.2.2. Les mécanismes de la susceptibililté génétique au cancer: Ils sont en partie connus:

- Variabilité génétique de la **pigmentation cutanée** (sensibilité aux UV)
- Variabilité génétique **du métabolisme des agents carcinogènes chimiques,** qui doivent souvent être activés (oxydation par cytochromes P450).
- Transmission familiale d'une **mutation ou d'une micro-délétion d'un gène de susceptibilité,** responsable du stade initial de la carcinogenèse. Ex:

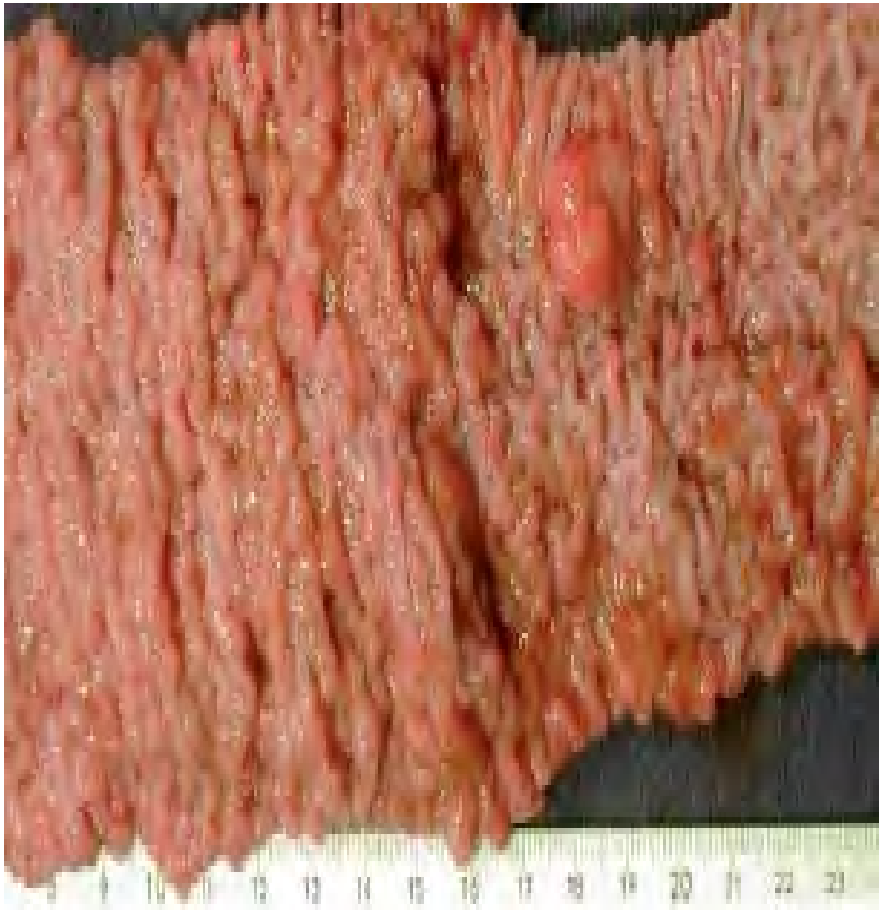
. polypose adénomateuse familiale : multiples polypes adénomateux coliques apparaissant dans l'enfance. développement d'un cancer colique à un âge jeune → gène de susceptibilité **APC**

. rétinoblastome: tumeur oculaire de l'enfant; transmise sur un mode autosomique dominant → gène de susceptibilité **Rb1**

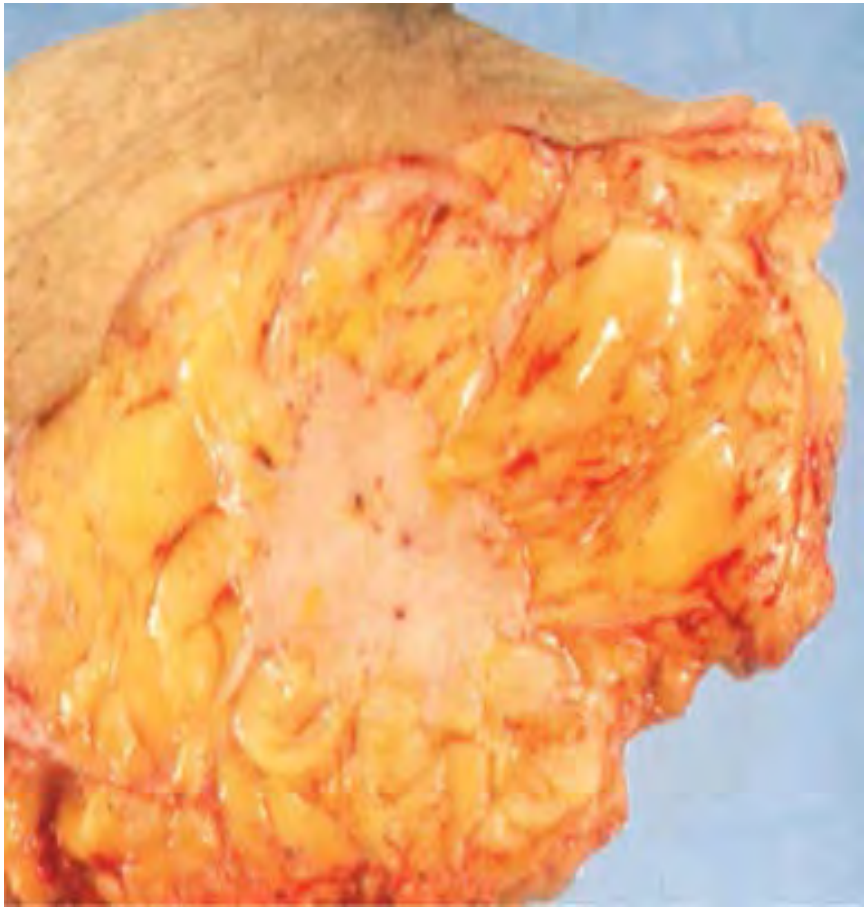
Rétinoblastome

. **cancers familiaux** :

- **Colon:** gènes de prédisposition **hMSH2, hMLH1**, hPMS1, Hpms2...
- **Sein:** gènes de prédisposition **BRCA1, BRCA2...**



Polypose colique: Aspect en « tapis de laine »



Cancer du sein

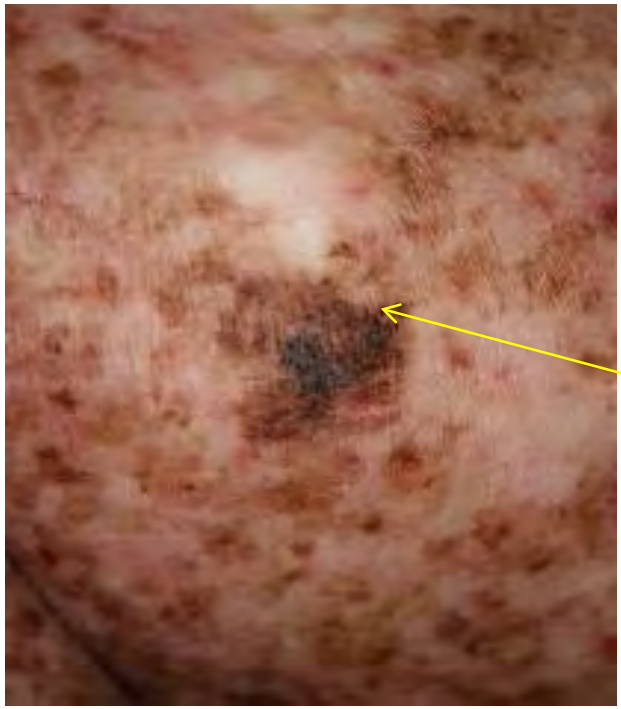
- Transmission familiale d'une **anomalie des mécanimes de réparation de l'ADN**

. xeroderma pigmentosum: lésions et cancers cutanés, dûs à un déficit de la réparation des lésions de l'ADN dûes aux UV.

. ataxie-télangiectasie: grande sensibilité aux irradiations, (lymphomes++)

- **Sensibilité génétique à certains virus oncogènes:**

Ex: carcinome du naso-pharynx, associé à une infection par le virus d'Epstein-Barr.



Mélanome Malin sur XP

Xeroderma pigmentosum

Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'Homme

Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme

Gènes	Tumeurs ou prédisposition familiale
Proto-oncogènes	
MEN1, RET	néoplasies endocriniennes multiples
KIT, PDGFRA	tumeurs stromales gastrointestinales
CDK4	mélanomes
Gènes suppresseurs de tumeur	
RB	Rétinoblastome
TP53	syndrome de Li Fraumeni
NF1	tumeurs nerveuses (neurofibromatose)
Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN	
XPA	Xeroderma pigmentosum de type A, tumeurs cutanés
BRCA1	carcinomes mammaires et ovariens
MLH1, MSH2	carcinomes colorectaux

3.3. Facteurs hormonaux

L'état hormonal a probablement une importance sur la **croissance de certains cancers,** mais il n'est pas certain que les hormones aient un rôle au stade initial d'apparition du cancer.

. chez l'animal, certains cancers induits par des carcinogènes chimiques se développent préférentiellement dans un sexe ou dans l'autre.

. **chez l'Homme**, **l'hormonodépendance du cancer du sein** est bien établie. Elle est utilisée à titre thérapeutique: antagoniste des oestrogènes (tamoxifène), qui bloque les récepteurs oestrogéniques, et/ou l'ablation des ovaires.

Autre exemple: cancer de la prostate chez l'homme.

3.4. Les virus

L'étiologie virale de **nombreux cancers animaux** est connue depuis longtemps:

virus du sarcome du poulet : Rous 1910

virus du cancer du sein de la souris : Bittner 1930

virus de la leucémie de la souris : Gross 1951....

Chez l'homme, on connait l'implication de virus dans l'apparition de certains cancers, les mécanismes exacts de la carcinogenèse restent mal connus.
Les altérations génétiques des cellules cancéreuses peuvent être secondaires à **l'incorporartion (intégration) du génome viral dans le génome cellulaire.**

Mais cette intégration n'est pas démontrée pour tous les virus oncogènes.
On trouve des virus oncogènes :

- Parmi différents groupes de **virus à ADN**
- Parmi les **virus à ARN, seuls les rétrovirus** sont oncogènes: au cours de leur cycle de vie dans la cellule-hôte, un ADN est copié à partir de leur ARN, grâce à une reverse transcriptase virale.

Virus oncogènes à ADN

Plusieurs cycles de vie dans la cellule-hôte sont possibles :

.avec intégration de la totalité du génome viral

.avec intégration d'une partie du génome viral

.sans intégration du génome viral, qui persiste dans la cellule sous une forme "épisomale".

Dans tous les cas, **des gènes viraux jouent probablement un rôle actif dans la transformation cellulaire (**mécanismes encore mal élucidés).

Virus du groupe Herpès

. **Virus d'Epstein-Barr (EBV):** lymphome de Burkitt, carcinome du naso-pharynx.

. **virus HHV-8** à l'origine du sarcome de Kaposi

Lymphome de Burkitt.

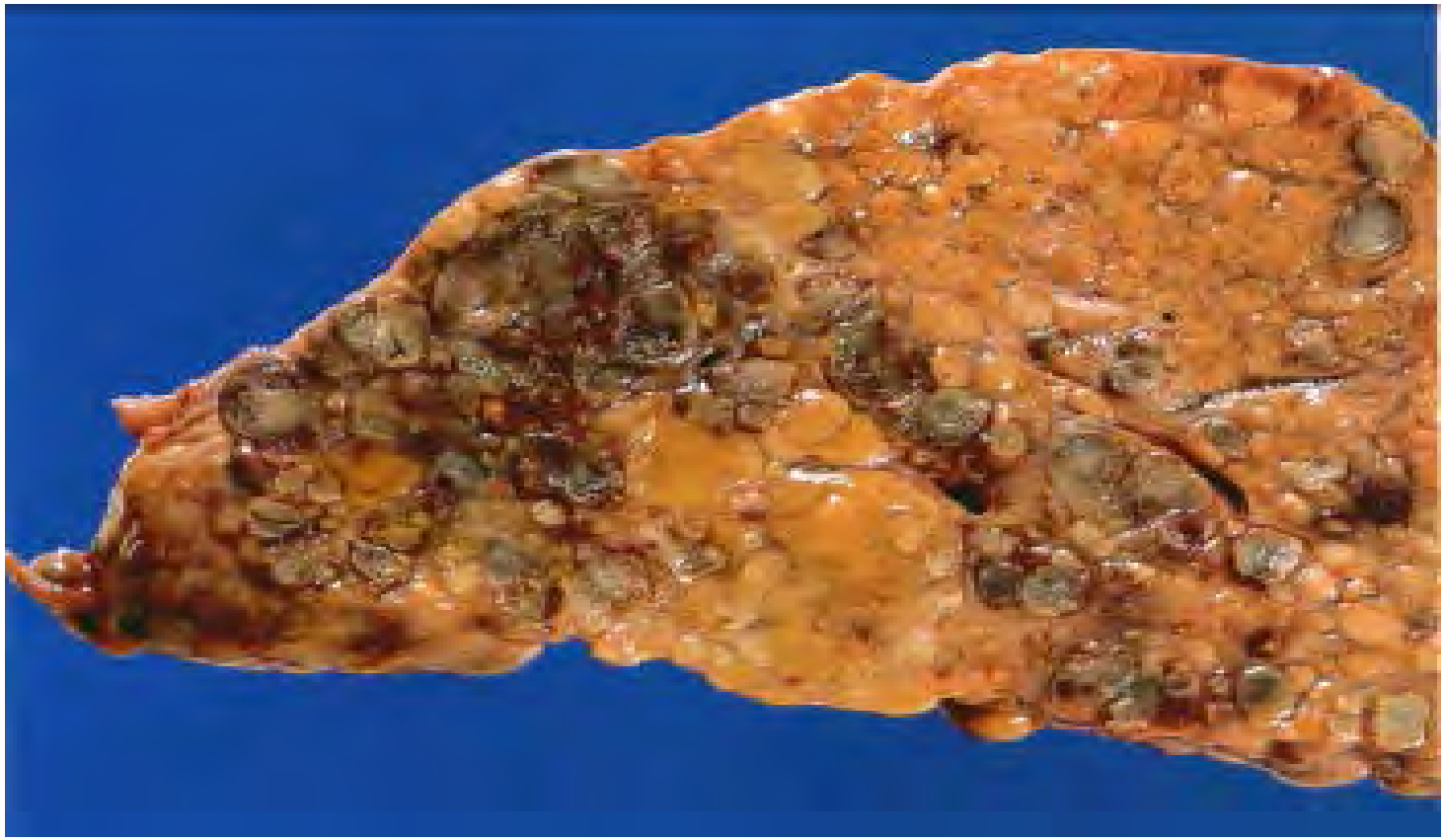
Papovavirus

Human papillomavirus: incriminés dans le **cancer du col utérin:** les types 16 et 18+++.

Cancer du col utérin. Carcinome épidermoïde.

Virus de l'hépatite

- **Virus hépatite B** : responsable d'un grand nombre **d'hépatites chroniques et** Incriminé dans le **cancer du foie,** très fréquent chez les porteurs chroniques du virus. **La vaccination contre l'hépatite B** pourrait réduire le taux des cancers du foie.
- **Le virus de l'hépatite C :** participe également à l'apparition de certains cancers hépatiques.



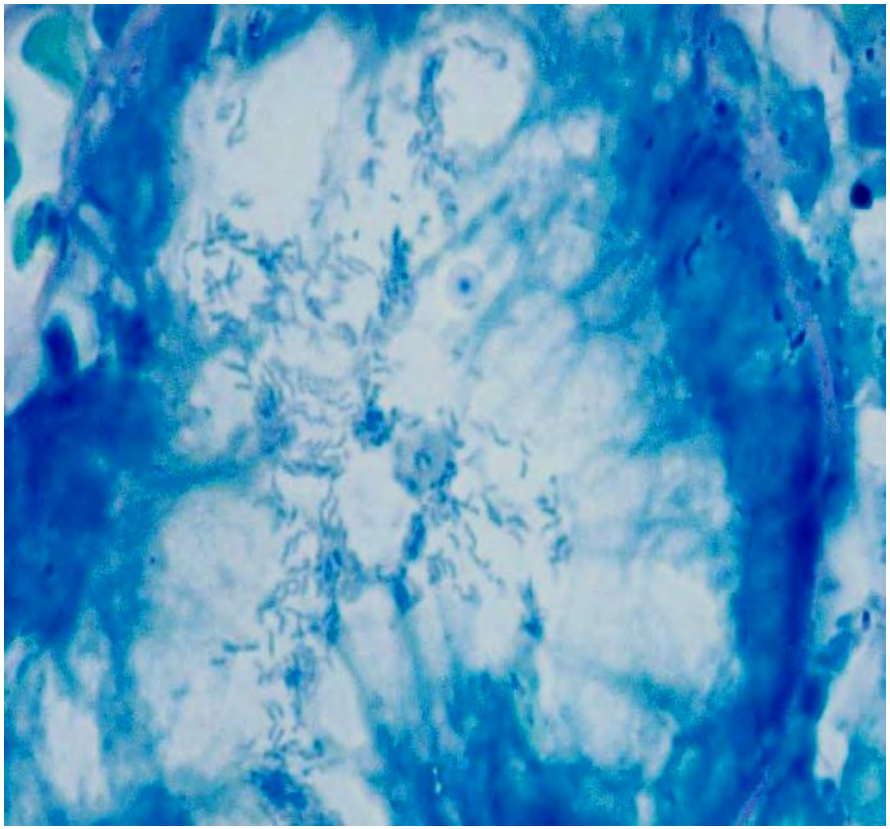
Carcinome hépatocellulaire sur foie de cirrhose post hépatite B

Virus oncogènes à ARN (rétrovirus)

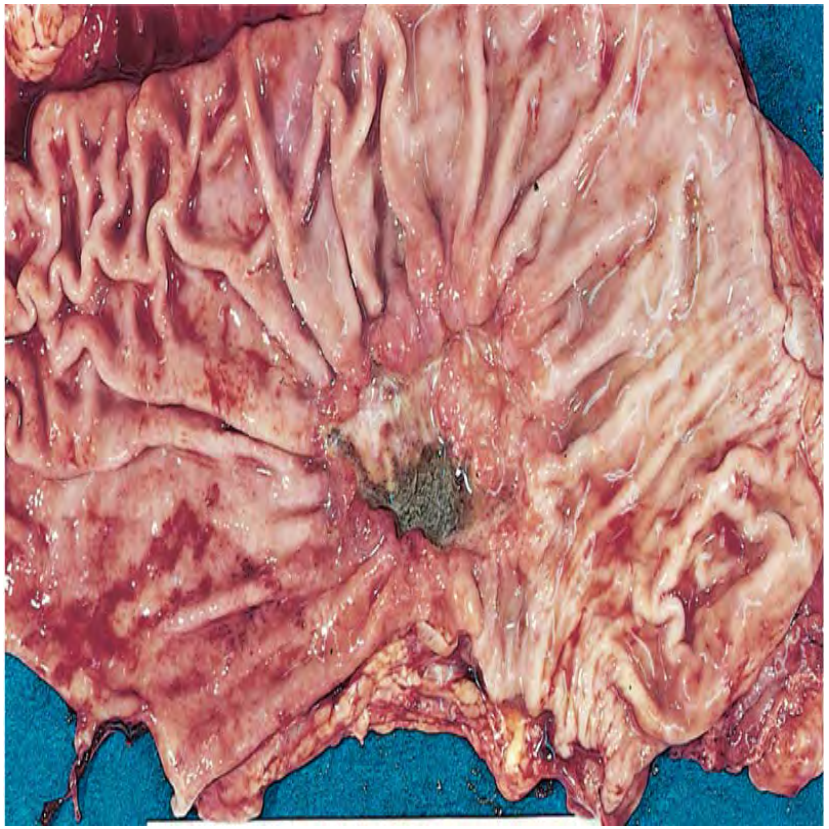
Chez l'homme, le seul rétrovirus actuellement connu est le **virus HTLV-I,** à l'origine de **leucémies-lymphomes T**. Ce virus transforme les lymphocytes T humains, stimulés par l'interleukine 2.

3.5. Autres agents infectieux

- Schistosomiase et cancer de la vessie.
- Hélicobacter Pylori et cancer de l'estomac



Nombreux bacilles sous forme de batonnets dans la lumiére des glandes



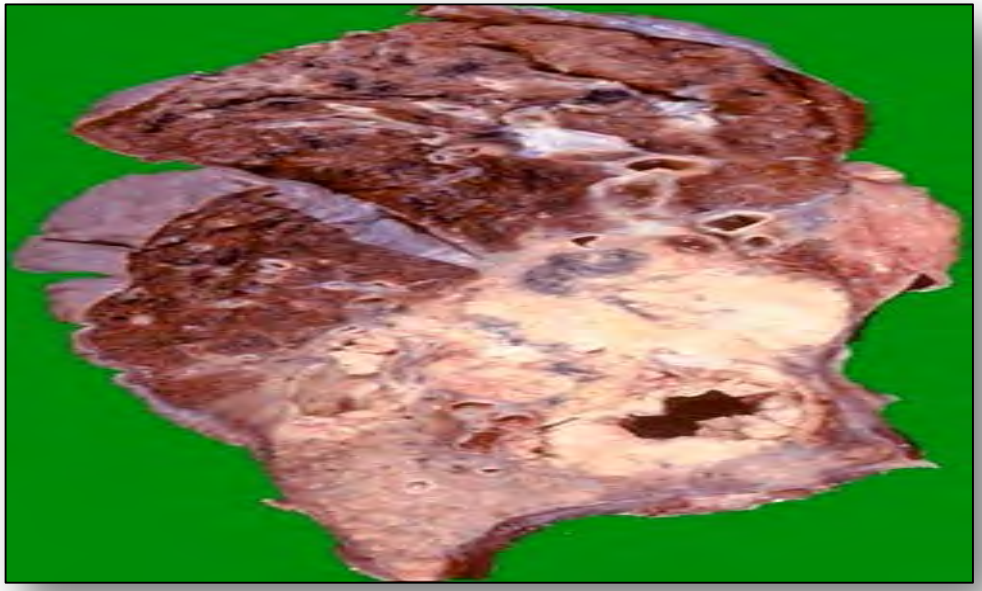
Cancer de l'estomac ulcériforme

3.6. Facteurs environnementaux

- **Niveaux socio-économique:** Manque d'informations, mauvaise alimentation, promiscuité, risque de contamination (cancer du col)...
- **Facteurs alimentaires**

- Régime alimentaire pauvre en fibres et riches en graisses animales: cancer du colon+++.
- Régime riche en fumaison et salaisons: cancer de l'estomac.
- Carence en vitamine D: cancer du sein+++.

- **Tabac** (tabagisme actif ou passif): sont incriminés dans de nombreux cancers poumons+++, col utérin.



Cancer du poumon

Alcool: Associé au tabac, il augmente le risque des cancers de la bouche, œsophage et larynx.

Cancers de la cavité buccale

Cancer du larynx

3.7. Agents chimiques

- **Médicaments**

- Les alkylants (chimiothérapie): cisplatin, chlorambucil ...

- Les agents immunosuppresseurs**:** augmentent la fréquence des lymphomes viro-induits.

- **Chlorure de vinyle** (plastique industriel) → sarcome du foie
- **Aflatoxine B :** produite par un champignon, dans les arachides ou le riz moisis.

Le plus puissant des carcinogènes, en raison d'une forte capacité de fixation à l'ADN associé au cancer du foie, en Afrique, en association au virus de l'hépatite B.

- **Pesticides organochlorés** (lindane, dioxine ..) : stimuleraient directement la prolifération cellulaire, sans action sur l'ADN
- **Autres agents:** formaldéhydes, benzène, phorbol esters, phénol...

3.8. Agents physiques

-**Radiations ionisantes :**

Sont incriminées dans de nombreux cancers:

Cancers des mains des radiologues

Sarcome du foie après radiographies avec du thorotrast

Leucémies et cancers chez les survivants après les explosions nucléaires de Nagasaki et Hiroshima.

Cancers du poumon chez les mineurs, dans les mines d'uranium.

Expérimentalement: Leucémies et tumeurs solides induite après irradiation.

Les radiations ionisantes causent différents types de **lésions de l'ADN** (cassures, lésions des bases) entraînant :

la mort cellulaire des **mutations**, par réparation incorrecte de l'ADN parfois des **anomalies chromosomiques.**

- Les rayons Ultraviolets :

Cancers de la peau plus fréquents chez les blancs, dans les zones exposées au soleil, chez les agriculteurs...

- Brulures: cancer de la peau sur cicatrice de brulure

Remarque

Certains facteurs tels que l'irradiation ionisante peuvent être à l'origine de différents types de cancers (voir tableau).

Lésion aiguë et complications tardives de l'irradiation ionisante

Organe	Lésion aiguë	Complications tardives
Moelle osseuse	Atrophie	Hypoplasie, leucémie
Peau	Érythème	Atrophie épidermique et fibrose dermique, cancer
Cœur	–	Fibrose interstitielle
Poumon	Œdème, mort cellulaire endothéliale et épithéliale	Fibrose interstitielle et intra-alvéolaire ; cancer
Tractus gastrointestinal	Œdème, ulcération de la muqueuse	Ulcère ; fibrose ; sténose ; adhérences ; cancer
Foie	Maladie veino-occlusive	Cirrhose ; tumeur du foie
Rein	Vasodilatation	Atrophie corticale, fibrose interstitielle
Vessie	Érosion muqueuse	Fibrose sous-muqueuse ; cancer
Cerveau	Œdème, nécrose	Nécrose de la substance blanche, gliose ; tumeur cérébrale
Testicule	Nécrose	Atrophie tubulaire
Ovaire	Atrésie folliculaire	Fibrose du stroma
Thyroïde	–	Hypothyroïdie ; cancer
Sein	–	Fibrose ; cancer
Thymus et ganglions lymphatiques	Atrophie	Lymphome

D'après *Robbins Anatomie Pathologique*, 3e édition française, éditions Piccin, 2000

3.9. Métaux et fibres minérales

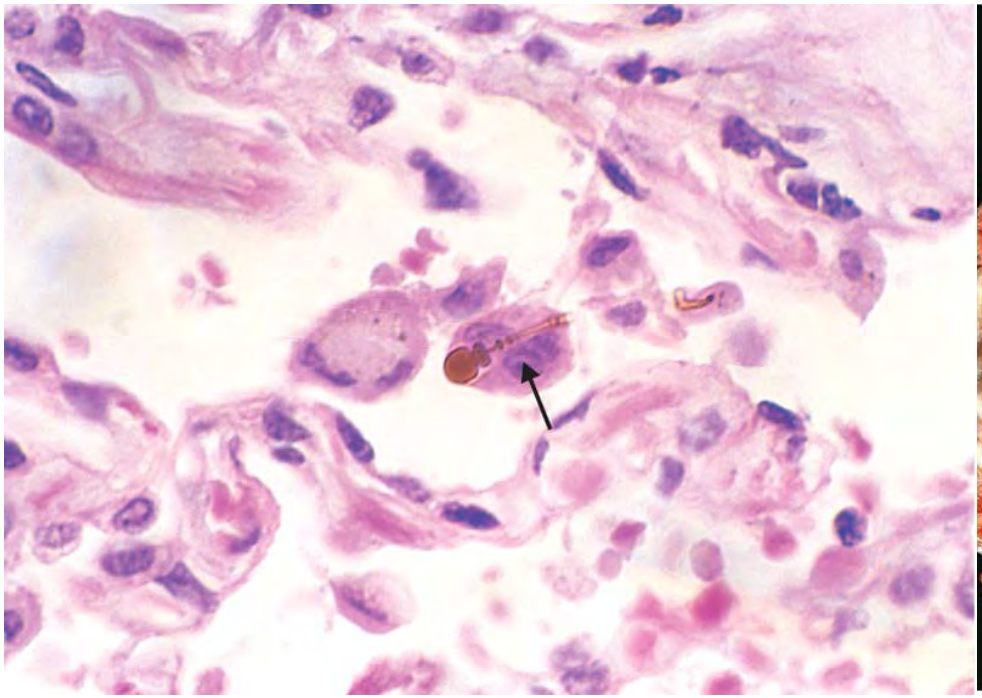
Leur rôle dans la carcinogénèse est lié à leurs **propriétés physiques.** **Métaux:** Plusieurs métaux responsables de cancers chez l'homme:

. **Arsenic:** cancer cutané et bronchique

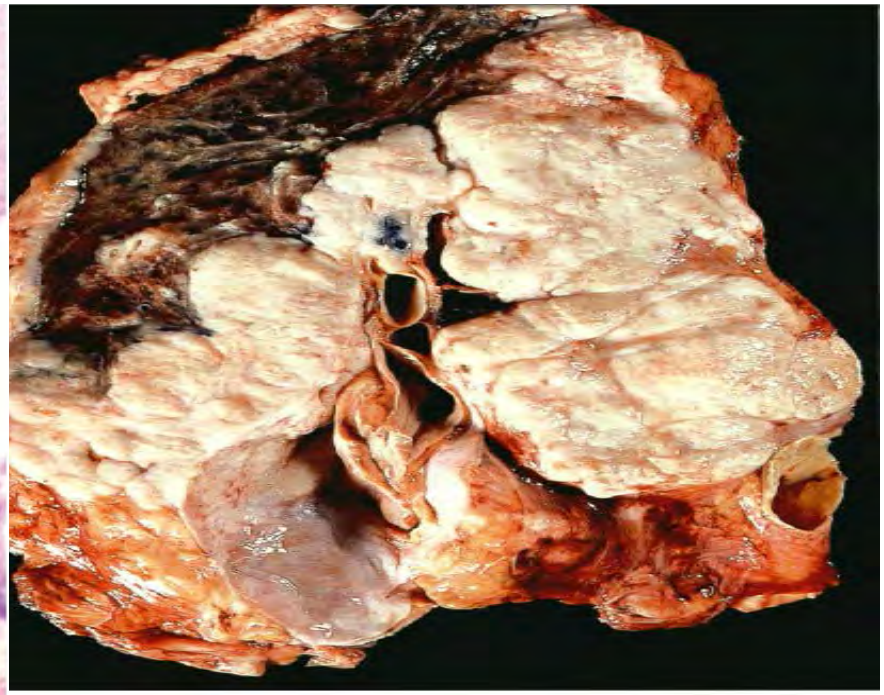
. **Beryllium, chrome et nickel,** aluminium**:** cancer du poumon, du nez

Fibres minérales:

. **Amiante** (asbestose): mésothéliome (cancer de la plèvre) et du poumon.



Fibre d'amiante dans le poumon



Mésothéliome pleural

3.9.1. Notion de cancers professionnels

L'exposition a des métaux dans l'industrie d'extraction et de transformation peut être à l'origine du développement de nombreux cancers.

Métaux toxiques et carcinogènes

Métal	Maladie	Métier
Plomb	Toxicité rénale Anémie, colique Neuropathie périphérique Insomnie, fatigue Troubles cognitifs	Fabrication de batteries, de munitions, employés de fonderie, peintre au pistolet, réparation de radiateur
Mercure	Toxicité rénale Contracture musculaire Démence Paralysie cérébrale Retard mental	Industrie du chlore et des alcalins
Arsenic	Cancer de la peau, du poumon, du foie	Mineurs, fondeurs, employés des raffineries de pétrole et de l'agriculture
Béryllium	Irritant aigu du poumon Hypersensibilité chronique pulmonaire Cancer du poumon ?	Raffinage du béryllium, fabrication aérospatiale, céramiques
Cobalt et carbure de tungstène	Fibrose pulmonaire Asthme	Fabricants d'outils, polisseurs de diamant, meuleurs
Cadmium	Toxicité rénale Cancer de la prostate ?	Fabrication et destruction de batteries, fondeurs, soudeurs
Chrome	Cancer du poumon et de la cavité nasale	Travailleurs des pigments, fondeurs, travailleurs de l'acier
Nickel	Cancer du poumon et des sinus de la face	Fondeurs, travailleurs de l'acier, placage électrique

Adapté d'après Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): A textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997, p 229; and Sprince NL: Hard metal disease. In Rom WN (eds): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 791.
D'après *Robbins Anatomie Pathologique*, 3e édition française, éditions Piccin, 2000

4. Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer

· ***Agents initiateurs* :** ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation, cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques.

Exemples :

· carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), 2-naphtylamine, agents alkylants, aflatoxine b1 ;

· virus (hépatite B, d'Epstein-Barr, etc...);

· radiations.

4. Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer

· ***Agents promoteurs*:** ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs.

Exemples :

· esters de phorbol (TPA) (huile de croton);

· hormones : oestrogènes (cancer du sein);

· nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques);

· schistosomiase et cancer de la vessie.

5. Différents stades de la cancérogenèse

La transformation cellulaire se produit en plusieurs étapes :

5.1. Initiation :

L'agent carcinogène initial entraine des **lésions génétiques cellulaires irréversibles,** mais insuffisantes pour entainer la transformation. Les cellules sont cependant

devenues **plus sensibles** à la survenue d'autres altérations. Il est probable que de nombreuses cellules "initiées" présentes dans l'organisme restent stables et n'évoluent pas vers les stades ultérieurs de la carcinogenèse.

5.2. Notion de période de latence

Une période de latence**,** généralement **assez longue,** est observée chez l'animal et chez l'homme après exposition à un agent carcinogène. Ex: leucémies secondaires à une irradiation chez l'homme: latence minimale de 18 mois, en moyenne de 5 ans, parfois de 15 à 20 ans.

5.3. Promotion :

Stade **réversible,** qui ne comporte pas de modifications de structure du génome caractérisé par une **expression anormale de gènes,** due à l'interaction :

. des altérations génétiques survenues pendant le stade d'initiation et

. de **facteurs d'environnement***,* appelés **"agents promoteurs"**.

C'est à ce stade qu'interviennent les facteurs de type âge, alimentation, hormone et état immunitaire. Les agents promoteurs agissent souvent au niveau de molécules ayant une fonction de récepteur. Les **complexes "promoteur-récepteur"** se lient à l'ADN et modifient l'expression de gènes de voisinage, dans les cellules initiées.

Ex: hormones (oestrogènes et androgènes)→ agents promoteurs des cancers du sein et prostate: Interactions avec des récepteurs spécifiques (oestrogéniques et androgéniques).

5.4. Progression :

Stade **irréversible,** au cours duquel **le cancer devient apparent**. Il Comporte des **altérations génétiques majeures,** avec des anomalies du caryotype, qui évoluent constamment en raison d'une **instabilité chromosomique.**
Les cellules tumorales ont perdu le contrôle de la conservation de la structure de leur génome au cours des divisions cellulaires.

Ces anomalies croissantes vont de pair avec **l'acquisition des différentes caractéristiques du cancer:** (Chapitre abordé ultérieurement)

- Dédifférenciation
- Invasion
- Capacité de donner des métastases
- Résistance à la chimiothérapie
- Echappement aux mécanismes du contrôle immunitaire de l'hôte
- Expression anormale de gènes (fœtaux, par exemple).

6. Les cibles moléculaires de la cancérogenèse

3 types de gènes sont atteints par les altérations génétiques observées pendant les différents stades de la carcinogenèse**:**

. Proto-oncogènes et oncogènes cellulaires

. Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-prolifératifs

. Gènes contrôlant la mort cellulaire programmée (apoptose).

Dans les cellules normales, l'action conjuguée de ces 3 types de gènes maintient "l'homéostasie", en **contrôlant la division, la différenciation, la mort cellulaire et la réparation de l'ADN**.

C'est **l'accumulation d'anomalies génétiques successives** qui aboutit au cancer:

Soit des **anomalies acquises**, localisées au niveau des **cellules somatiques**.
Soit des **anomalies transmises** par les **cellules germinales** (mutations de gènes de susceptibilité) dans certains **cancers familiaux**.
Au delà d'un certain seuil, la prolifération cellulaire échappe à tout contrôle.

6.1. Proto-oncogènes (ou pro-oncogène) et oncogènes cellulaires :

Ces 2 types d'oncogènes interviennent dans la carcinogenèse: par **activation** entraînant leur **surexpression** (gain de fonction) sur un **mode dominant positif** (la mutation d'un seul allèle suffit). Leur activation survient à tous les stades de la carcinogenèse.

Les proto-oncogènes codent pour des **protéines jouant un rôle dans la transmission des signaux qui contrôlent la prolifération cellulaire:** (Facteurs de croissance , Facteurs de transcription etc...

Les oncogènes sont schématiquement classés en:

· gènes immortalisants (ex : c-myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN;

· gènes transformants (ex : *KRAS, RET, KIT*)

Remarque

L'accumulation des mutations au niveau des oncogènes potentialisent leurs effets transformants et aboutit à l'apparition d'une tumeur : **coopération oncogénique.**

ex: c-myc + c-ras chez la souris (l'expression d'un seul gène est insuffisante)

Dans de nombreux cancers, une ou plusieurs altérations géniques supplémentaires sont nécessaires, en particulier l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

Remarque

Un même proto-oncogène peut être impliqué dans plusieurs cancers (voir tableau).

Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines

Proto-oncogènes	Type d'anomalie	Exemples de tumeurs impliquées
ERBB1 (EGFR)	sur-expression ou mutation activatrice	nombreux carcinomes
ERBB2 (HER2)	amplification	carcinomes mammaires et ovariens
FLT3	mutation activatrice	leucémies aiguës myéloïdes
RET	mutation activatrice	carcinomes thyroïdiens
PDGFR	mutation activatrice	sarcomes, gliomes
KIT	mutation activatrice	tumeurs stromales gastro-intestinales
KRAS	mutation activatrice	carcinomes coliques, bronchiques, pancréatiques
NRAS	mutation activatrice	leucémies, mélanomes
BRAF	mutation activatrice	mélanomes
ABL	translocation	leucémie myéloïde chronique
CMYC	translocation	lymphome de Burkitt
NMYC	amplification	neuroblastomes
cycline D	translocation	lymphomes du manteau
CDK4	mutation activatrice	mélanomes

6.2. Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-prolifératifs

Interviennent dans la carcinogenèse par **perte de fonction** généralement sur un **mode récessif** : leur inactivation complète nécessite **l'inactivation des 2 allèles**.

Dans les cancers familiaux, il y a transmission d'un allèle muté (dans toutes les cellules), responsable de la prédisposition et l'autre allèle est inactivé s. Dans les cancers sporadiques, les mutations sont somatiques.

ex: **gène Rb** : gène de susceptibilité au rétinoblastome, dont il existe des formes familiales (bilatérales et précoces) et des formes sporadiques (unilatérales et tardives). Des mutations de RB sont retrouvées dans d'autres cancers.

gène P53, ayant une fonction complexe :

rôle anti-prolifératif

rôle dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose muté dans plus de 50% des cancers humains

. gène WT1: néphroblastome (tumeur de Wilms)

. gène NF1: neurofibromatose

. gènes DCC, MCC et APC: cancer du colon

6.3. Gènes contrôlant la mort cellulaire programmée (apoptose)

La découverte de ces gènes a modifié la conception du mécanisme de la tumorogénèse, pour certains cancers liés plus à une **accumulation de cellules (par inhibition de la mort cellulaire programmée)** qu'à une prolifération cellulaire .

- Gènes **contrôlant négativement l'apoptose:**

ex: BCL2 impliqué dans la t(14;18) des lymphomes folliculaires de faible malignité.

- Gènes **favorisant l'apoptose** :

la protéine P53 induit l'apoptose, en cas d'échec de la réparation de l'ADN

le proto-oncogène MYC peut, dans certaines conditions, induire l'apoptose (en cas de surexpression de MYC, en l'absence de signaux mitogéniques).

6.4. Rôle d'autres familles de protéines:

- Protéines du cytosquelette
- Protéines d'adhérence
- Facteurs de régulation de la traduction....

Rôle de facteurs quantitatifs et cinétiques encore très mal connus

Rôle majeur des interactions entre ces différents "acteurs moléculaires" : notion de réseaux de régulation cellulaire multiples et enchevêtrés, probablement variables selon le contexte cellulaire.

7. Rôle de l'épigénétique

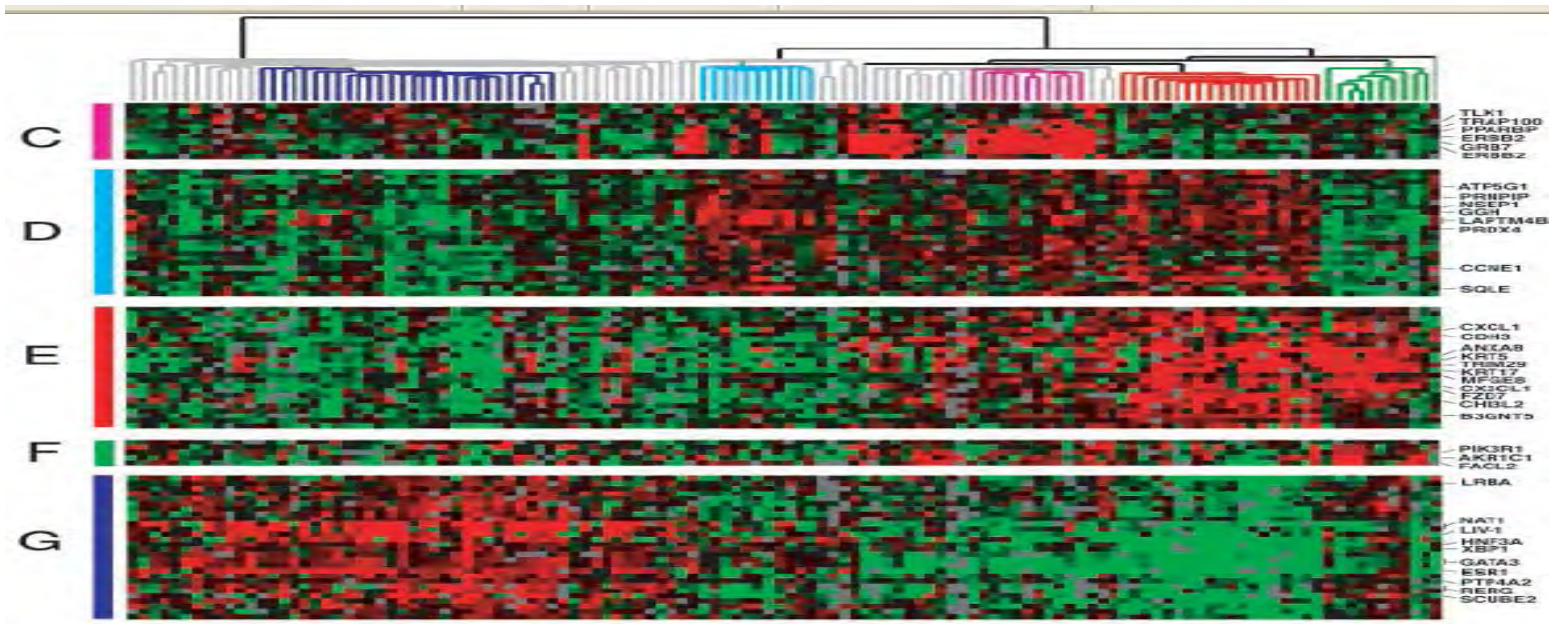
L'épigénétique correspond au domaine se focalisant sur toutes les modifications (ou facteurs) qui ne sont pas codées par la séquence d'ADN (méthylation...)

Elle régule l'activité des gènes en facilitant ou en empêchant leur expression.

L'hypo- ou l'hyper-méthylation de gènes ou de leurs séquences régulatrices peut moduler leur transcription, alors que la séquence d'ADN est normale. On parle de mécanismes épigénétiques par opposition aux mécanismes génétiques c'est-à-dire avec altération de l'ADN.

8. Impact de l'étude des gènes

- Enquête familiale: BRCA1 et cancer du sein
- Dépistage chez les sujet à risque (polypose)
- Traitement prophylactique: mastectomie prophylactique chez patiente BRCA1+
- Traitement ciblé (Kras dans CCR, Her2 dans cancer du sein.)
- Classification moléculaire pour identifier des groupes de tumeurs présentant des pronostiques différents.



Classification moléculaire basée sur l'étude des gènes (ADN)

9. Conclusion

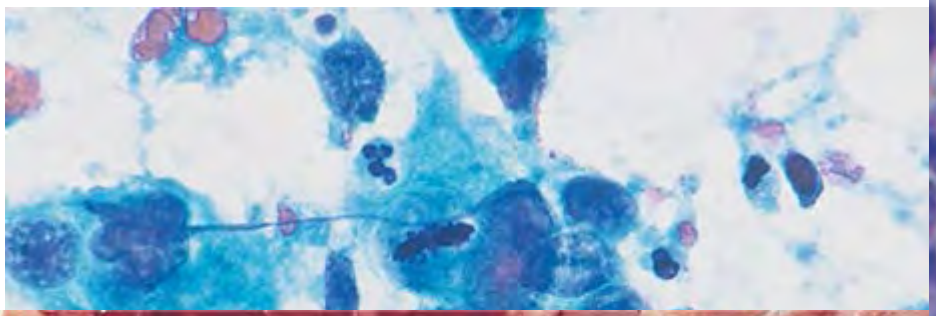
La maladie cancéreuse se caractérise par une prolifération de cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie.

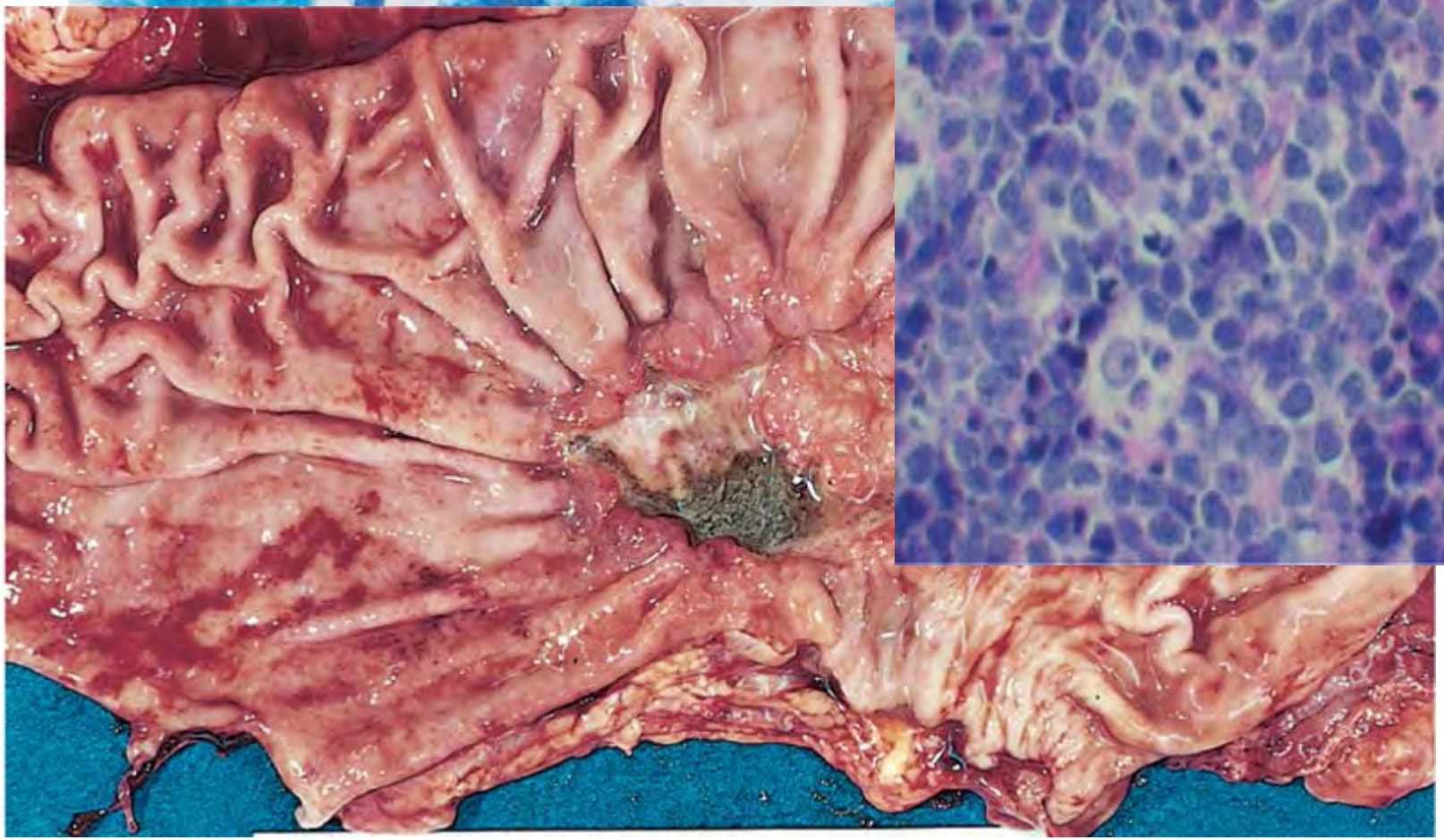
Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d'une seule cellule (monoclonale).

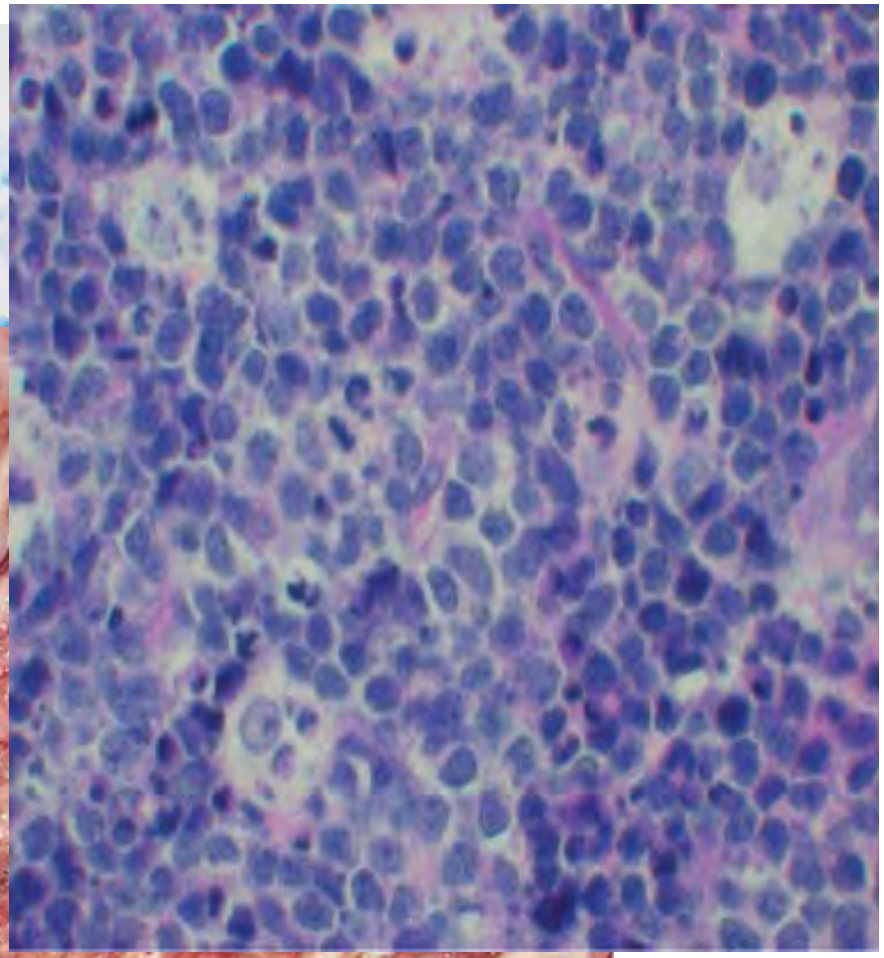
Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'altérations de leur génome.

Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales).

Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques.







Modes d'action des carcinogènes ou carcinogènèse

3.3c Carcinogènes chimiques

Les études épidémiologiques ont démontré de certains cancers à des produits chimiques : cancers chez les ramoneurs (goudron). Cancer bronchique et tabac ....

La définition d'une substance carcinogène est difficile: certains produits **(promoteurs)** augmentent l'efficacité d'autres produits, mais n'ont pas d'action carcinogène directe. **Le pouvoir carcinogène** est très variable: il est très faible pour le trichloréthylène et très élevé pour l'aflatoxine.

Mode d'action des substances carcinogènes: variable, parfois inconnu. Le carcinogène entraine généralement des **lésions de l'ADN**. **Les erreurs des systèmes de réparation de l'ADN** peuvent entrainer: la mort cellulaire ou des **mutation**s, à l'origine de la carcinogenèse.

Il existe différents types de substances carcinogènes.

3.3c2 : Classement selon leur **origine**

- Moisissures des plantes
- Alimentation
- Exposition professionnelle

Prolifération cellulaire **illimitée autonome,** capable de **dissémination à distance.**

- **1. 1 - Différents agents de l'environnement conduisent au développement**
- **d'un cancer**
- · *Agents initiateurs* : ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation,
- cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques.
- Exemples :
- · carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac),
- amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), 2-naphtylamine, agents
- alkylants, aflatoxine b1 ;
- · virus (hépatite B, d'Epstein-Barr, etc.) ;
- · radiations.
- · *Agents promoteurs* : ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement
- induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps
- écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents
- promoteurs.
- Exemples :
- · esters de phorbol (TPA) (huile de croton) ;
- · hormones : oestrogènes (cancer du sein) ;
- · nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques) ;
- · schistosomiase et cancer de la vessie.

Carcinogènèse

3.3c3 Classement selon leur **nature chimique** :

• **Carcinogènes aromatiques** : dérivés du goudron. (Exemple : benzopyrène). Ils provoquent de nombreux cancers expérimentaux chez l'animal. Chez l'homme, ils entraînent des cancers dûs au tabac. Ils n'ont pas une action carcinogène directe, mais doivent subir une **activation métabolique**, par des enzymes d'oxydation. Ils sont capables de **se lier à l'ADN.**

Une **activation métabolique** est nécessaire à l'action carcinogène. Les métabolites agissent directement sur l'ADN

Ex : Amines aromatiques : le **cancer de vessie** chez l'homme exposé à **l'aniline** (colorant) est connu depuis le début du siècle. Du même groupe: 2-naphtylamine, benzidine...

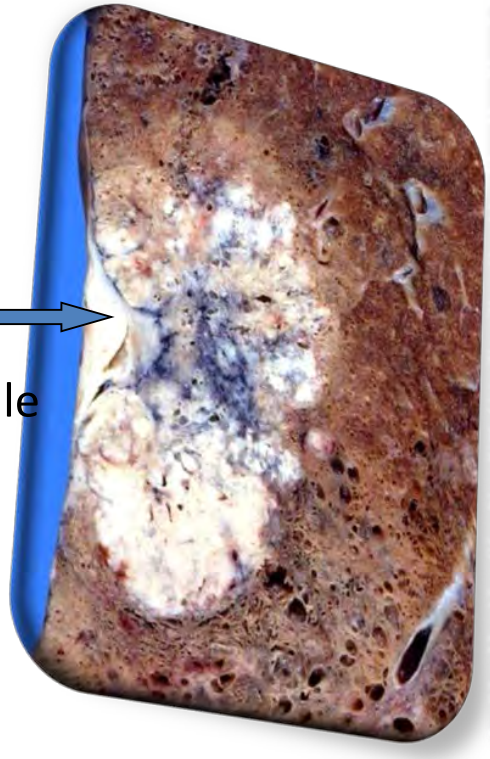
• **Carcinogènes azoïques** : trouvés dans l'alimentation, les médicaments, l'industrie. ex: jaune de beurre (colorant) → cancer du foie chez le rat.

.Agents alcoylants : Action carcinogène directe, sans activation métabolique, par **action mutagène**. Ex: moutarde azotée

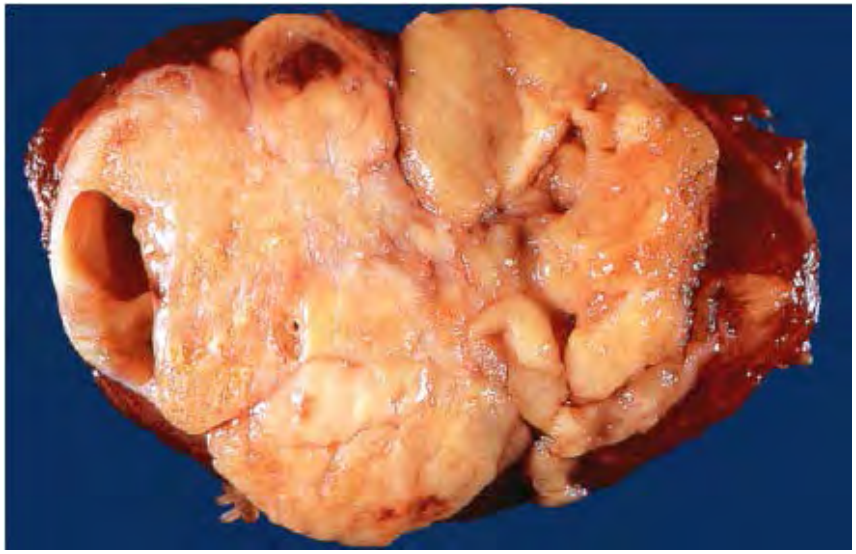
Adénocarcinome Pulmonaire invasif

avec volumineuses Méta.

Ganglionnaires hilaires

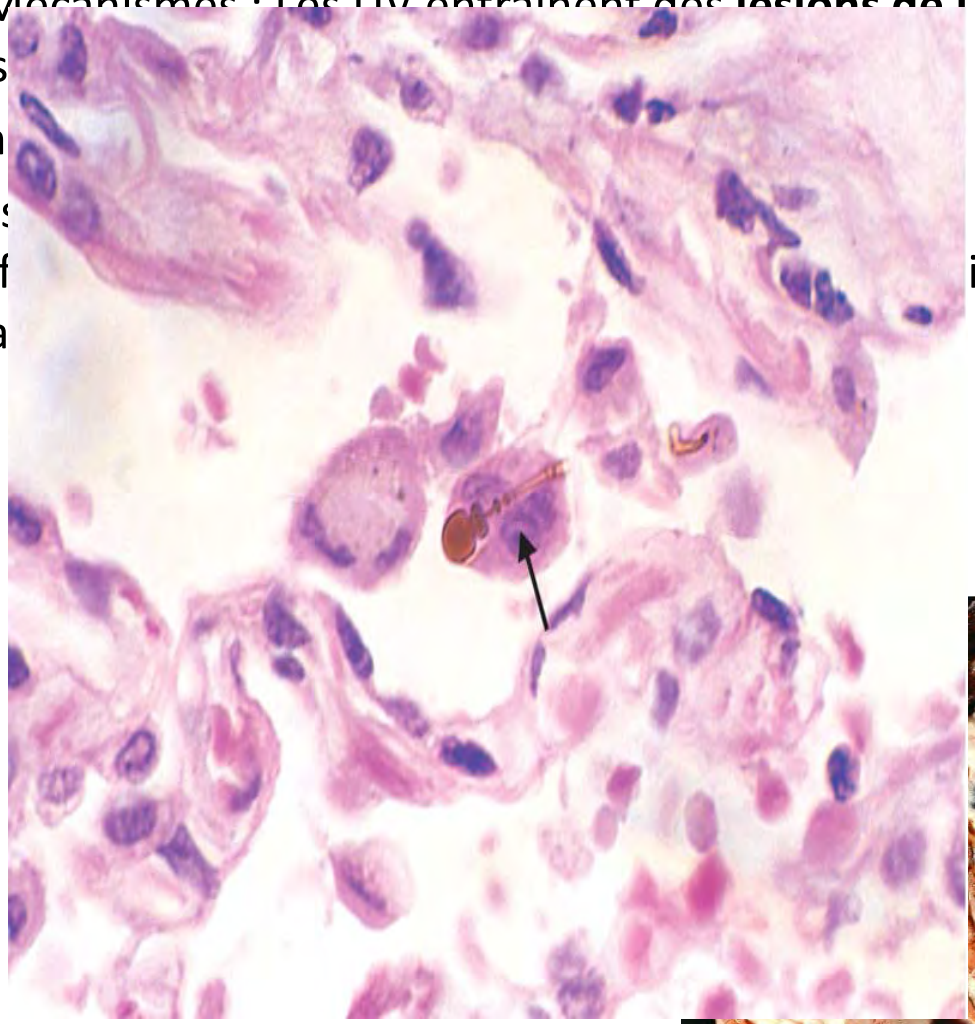


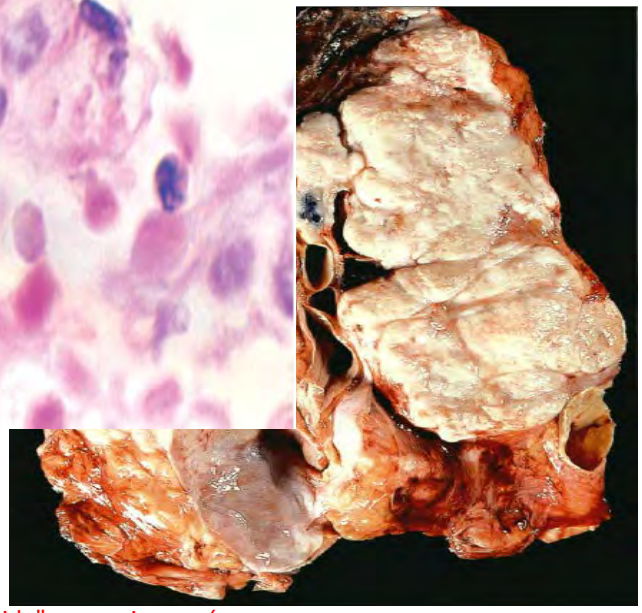
«Cicatrice» pleurale



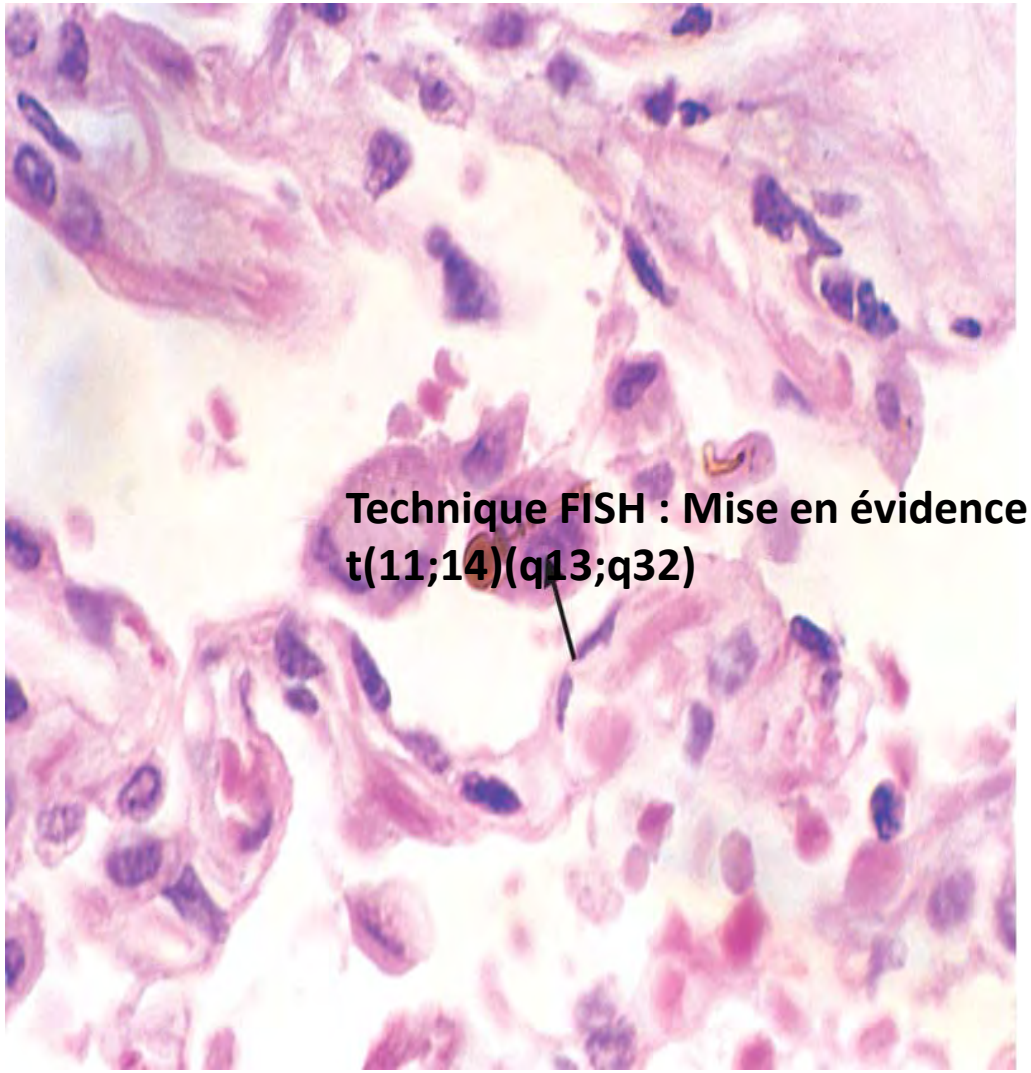
Carcinome medullaire

- Susceptibilité génétique : **xeroderma pigmentosum :** anomalie autosomique récessive, avec importantes lésions et cancers cutanés, liés à l'exposition au soleil.
- • Mécanismes : Les UV entraînent des **lésions de l'ADN,** qui ne sont pas des cas
- : in
- Des par différents gènes), de diff igmentosum, sont à l'origine des éta

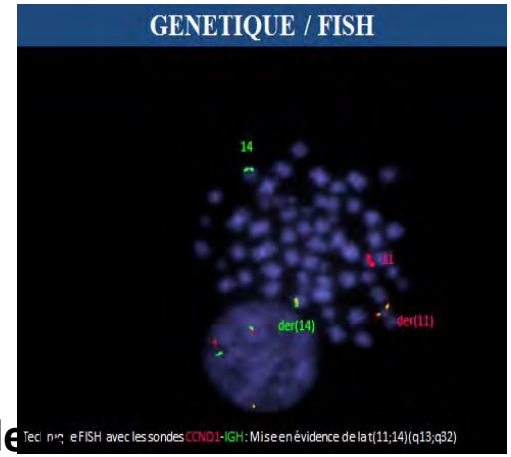




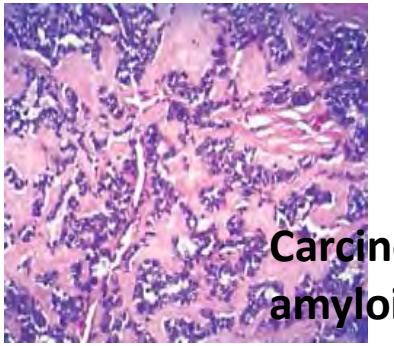
Asbestose



Technique FISH : Mise en évidence de t(11;14)(q13;q32)

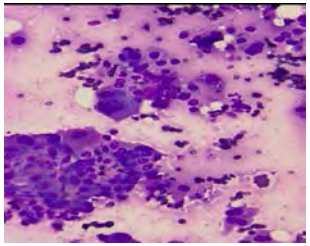


High-power detail of an asbestos body, revealing the typical beading and knobbed ends *(arrow).*



Carcinome médullaire de la thyroide :Stroma amyloide

Stroma endocrinoïde



Cytoponction d'un ganglion

Agents chimiques

Médicaments (chimiothérapie): cisplatin, chlorambucil ...

. **Chlorure de vinyle** (plastique industriel) → sarcome du foie

. **Aflatoxine B :** produite par un champignon, dans les arachides ou le riz moisis.

Le plus puissant des carcinogènes, en raison d'une forte capacité de fixation à l'ADN associé au cancer du foie, en Afrique, en association au virus de l'hépatite B.

• **Métaux et fibres minérales** : Leur action carcinogène serait due à leurs **propriétés physiques.** Plusieurs métaux responsables de cancers chez l'homme :

. **Arsenic:** cancer cutané et bronchique

. **Beryllium, chrome et nickel :** cancer du poumon, du nez fibres minérales :

. **Amiante** (asbestose): mésothéliome (cancer de la plèvre) et du poumon.

• **Carcinogènes non génotoxiques** :

. **Pesticides organochlorés** (lindane, dioxine ..) : stimuleraient directement la prolifération cellulaire, sans action sur l'ADN

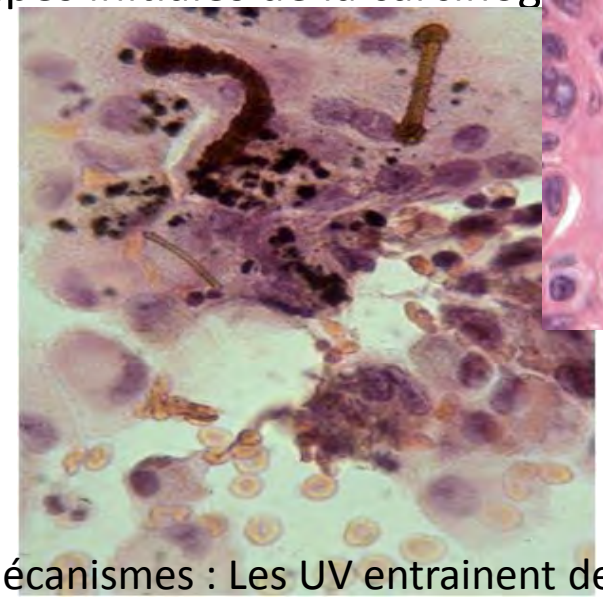
. **Agents promoteurs** : augmentent l'action d'autres classes de carcinogènes :

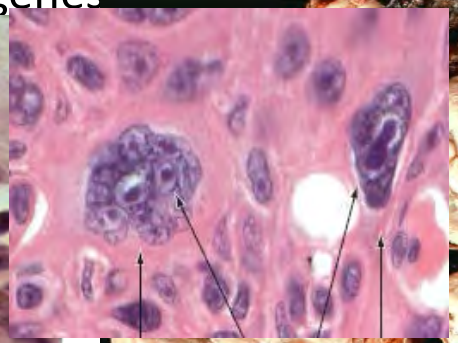
phorbol esters, phénol, acides biliaires...

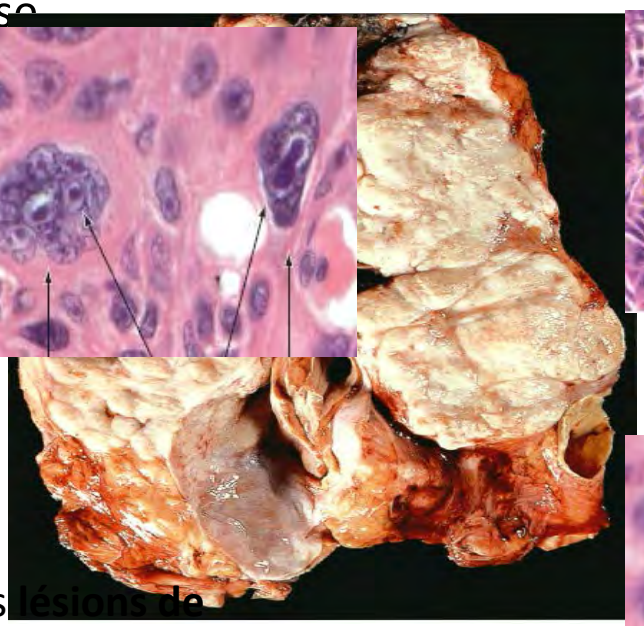
. **Hormones :** agiraient par stimulation de la prolifération cellulaire.

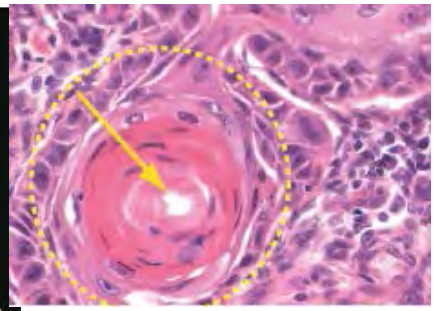
. **Agents immunosuppresseurs:** augmentent la fréquence des lymphomes viro-induits.

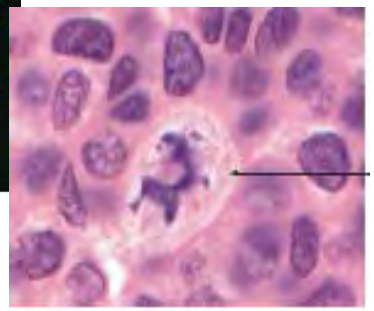
- Susceptibilité génétique : **xeroderma pigmentosum :** anomalie autosomique récessive, avec importantes lésions et cancers cutanés, liés à l'exposition au soleil.
- • Mécanismes : Les UV entrainent des **lésions de l'ADN,** qui ne sont pas des cassures
- : induction de dimères thymine T-T.
- Des **anomalies de réparation de l'ADN** (contrôlée par différents gènes), de différents types, démontrées dans le xeroderma pigmentosum, sont à l'origine des étapes initiales de la carcinogenèse











Mécanismes : Les UV entrainent des **lésions de l'ADN,** qui ne sont pas des cassures
: induction de dimères thymine T-T.
Des **anomalies de réparation de l'ADN**
(contrôlée par différents gènes), de différents
types, démontrées dans le xeroderma